

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
MÉDICO Y CIRUJANO



TAMIZAJE METABÓLICO NEONATAL: DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LOS
ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

LUIS JAIRO ANDRÉ GUDIEL LÓPEZ

CHIQUMULA, GUATEMALA, AGOSTO 2020

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
MÉDICO Y CIRUJANO

TAMIZAJE METABÓLICO NEONATAL: DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LOS
ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

TRABAJO DE GRADUACIÓN

Sometido a consideración del Honorable Consejo Directivo

Por:

LUIS JAIRO ANDRÉ GUDIEL LÓPEZ

Al conferirse el título de

MÉDICO Y CIRUJANO

En el grado académico de

LICENCIADO

CHIQUMULA, GUATEMALA AGOSTO 2020

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
MÉDICO Y CIRUJANO**



RECTOR
M.Sc. Ing. MURPHY OLYMPO PAIZ RECINOS

CONSEJO DIRECTIVO

Presidente:	Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón
Representante de Profesores:	M.Sc. Mario Roberto Díaz Moscoso
Representante de Profesores:	M.Sc. Gildardo Guadalupe Arriola Mairén
Representante de Estudiantes:	A.T. Estefany Rosibel Cerna Aceituno
Representante de Estudiantes:	PEM. Elder Alberto Masters Cerritos
Secretaria:	Licda. Marjorie Azucena González Cardona

AUTORIDADES ACADÉMICAS

Coordinador Académico:	M.A. Edwin Rolando Rivera Roque
Coordinador de Carrera:	M.Sc. Ronaldo Armando Retana Albanés

**ORGANISMO COORDINADOR DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
E INVESTIGACIÓN MÉDICA**

Presidente y revisor:	Ph.D. Rory René Vides Alonzo
Secretario y revisor:	M.Sc. Christian Edwin Sosa Sancé
Vocal y revisor:	M.Sc. Carlos Iván Arriola Monasterio
Vocal y revisor:	Dr. Edwin Danilo Mazariegos Albanés

Chiquimula, 31 de mayo de 2020

Señores:

Miembros de Consejo Directivo
Centro Universitario de Oriente
Universidad de San Carlos de Guatemala
Chiquimula, Ciudad

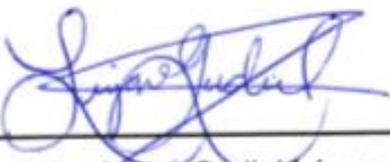
Respetables señores:

En cumplimiento de lo establecido por los estatutos de la Universidad de San Carlos de Guatemala y el Centro Universitario de Oriente, presente a consideración de ustedes, el trabajo de graduación titulado: **“TAMIZAJE METABÓLICO NEONATAL: DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO”**.

Como requisito previo a optar el título profesional de Médico y Cirujano, en el Grado Académico de Licenciado

Atentamente,

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

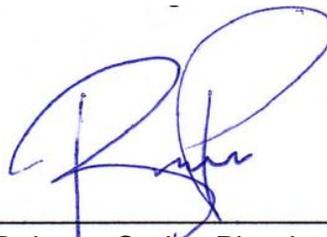
(f) 
Luis Jairo André Gudiel López
Carné 201340862

Chiquimula, Chiquimula 15 de mayo de 2020

Director Centro Universitario de Oriente
Ing. Filiberto Coy
Centro Universitario de Oriente
Universidad de San Carlos de Guatemala

En atención a la designación efectuada por la comisión de Trabajos de Graduación para asesorar al Bachiller en Ciencias y Letras con Orientación en Computación, Luis Jairo André Gudiel López, carné 2013 40862 en el trabajo de graduación titulado **“TAMIZAJE METABÓLICO NEONATAL: DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO”** tengo el agrado de dirigirme a usted para informarle que he procedido a revisar y orientar al mencionando sustentante, sobre el contenido de la presente monografía.

En este sentido, el tema de desarrollo plantea describir a cerca de la utilización del tamizaje metabólico neonatal como método de diagnóstico temprano para los errores innatos del metabolismo, por lo que en mi opinión reúne los requisitos exigidos por las normas pertinentes, razón por la cual recomiendo su aprobación para proceder a la fase subsiguiente.



Dr. Roberto C. Pineda G.
MAESTRIA EN PEDIATRIA
COL. 15005

Dr. Roberto Carlos Pineda García

Médico y Cirujano

Maestro en Pediatría y Especialista en Enfermedades Infecciosas

Colegiado No. 15005

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO



Chiquimula, 23 de Junio del 2020
Ref. MYC-12-2020

Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón
Director
Centro Universitario de Oriente CUNORI

Reciba un cordial saludo de la Coordinación Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente deseándole éxitos y bendiciones en su diaria labor.

Por medio de la presente es para notificarle que el estudiante **LUIS JAIRO ANDRÉ GUDIÉL LÓPEZ** identificado con el número de carné 201340862 quien ha finalizado la Monografía del Trabajo de Graduación denominado **“TAMIZAJE METABÓLICO NEONATAL: DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO”**, el estudio fue asesorado por el Dr. Roberto Carlos Pineda, Colegiado 15,005 quien avala el estudio de manera favorable.

Considerando que el estudio cumple con los requisitos establecidos en el Normativo de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente CUNORI, se autoriza su aprobación para ser discutido en el Examen General Publico previo a otorgársele el Título de Médico y Cirujano en el grado de Licenciado.

Sin otro particular, atentamente.

“Id y Enseñad a Todos”


Ph.D. Rory René Vides Alonzo
Presidente Organismo Coordinador de Trabajos de Graduación
Carrera de Médico y Cirujano-CUNORI

Finca El Zapotillo, zona 5, Chiquimula
PBX 78730300 – Extensión 1027 Carrera de Médico y Cirujano
www.cunori.edu.gt

Cc/ Archivo-mdo.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO



Chiquimula, 07 de julio del 2020
Ref. MYC-083-2020

Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón
Director
Centro Universitario de Oriente CUNORI

Reciba un cordial saludo de la Coordinación Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente deseándole éxitos y bendiciones en su diaria labor.

Por medio de la presente es para notificarle que el estudiante **LUIS JAIRO ANDRÉ GUDIÉL LÓPEZ** identificado con el número de carné 201340862 quien ha finalizado el Informe Final del Trabajo de Graduación denominado **“TAMIZAJE METABÓLICO NEONATAL: DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO”** estudio fue asesorado por el Dr. Roberto Carlos Pineda García, Maestro en Pediatría, colegiado 15,005 quien dictamina y avala el estudio de manera favorable.

Considerando que el estudio cumple con los requisitos establecidos en el Normativo de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente CUNORI, se autoriza su aprobación para ser discutido en el Examen General Público previo a otorgársele el Título de Médico y Cirujano en el grado de Licenciado.

Sin otro particular, atentamente.

“Id y Enseñad a Todos”
Dr. Ronaldo Retana Albanes
Maestría en Ginecología y Obstetricia
Cof 10535

MSc. Ronaldo Armando Retana Albanés
-Coordinador-
Carrera de Médico y Cirujano-CUNORI

Finca El Zapotillo, zona 5, Chiquimula
PBX 78730300 – Extensión 1027 Carrera de Médico y Cirujano
www.cunori.edu.gt

Cc/ Archivo-mdo.

EL INFRASCRITO DIRECTOR DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, POR ESTE MEDIO HACE CONSTAR QUE: Conoció el Trabajo de Graduación que efectuó el estudiante **LUIS JAIRO ANDRÉ GUDIEL LÓPEZ** titulado “**TAMIZAJE METABÓLICO NEONATAL: DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LOS ERRORES INATOS DEL METABOLISMO**”, trabajo que cuenta con el aval de el Revisor y Coordinador de Trabajos de Graduación, de la carrera de Médico y Cirujano. Por tanto, la Dirección del CUNORI con base a las facultades que le otorga las Normas y Reglamentos de Legislación Universitaria **AUTORIZA** que el documento sea publicado como **Trabajo de Graduación** a Nivel de Licenciatura, previo a obtener el título de **MÉDICO Y CIRUJANO**.

Se extiende la presente en la ciudad de Chiquimula, el dieciocho de agosto de dos mil veinte.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Córdón
DIRECTOR
CUNORI - USAC



AGRADECIMIENTOS

A DIOS

A MIS PADRES

A MI HERMANO

A MI NOVIA

A MIS FAMILIARES

A MIS AMIGOS

A MIS CATEDRÁTICOS

A MIS PADRINOS DE GRADUACIÓN

AL COORDINADOR DE LA CARRERA Y CATEDRÁTICO

M.Sc. Ronaldo Armando Retana Albanés

A LOS REVISORES Y CATEDRÁTICOS

Ph.D. Rory René Vides Alonzo

M.Sc. Christian Edwin Sosa Sancé

M.Sc. Carlos Iván Arriola Monasterio

Dr. Edvin Danilo Mazariegos Albanés

A MI ASESOR

Dr. Roberto Carlos Pineda

A LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

AL CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE

AL HOSPITAL REGIONAL DE ZACAPA

ACTO QUE DEDICO

A:

Dios: Por ser el centro de mi vida y brindarme esa paciencia, resistencia y perseverancia para lograr la meta.

Mi padre: Jairo Osmar Gudiel, por ser además del sustento económico, mi ejemplo a seguir siempre, quien me da los mejores consejos, quien me ha enseñado a ser responsable, dedicado y puntual, no sólo como estudiante, sino también en todos los ámbitos de la vida, por ser quien siempre me da ánimos y quien me motiva a ser mejor cada día.

Mi madre: Leonora López de Gudiel, por ser mi ejemplo más grande de fuerza y valentía, enseñándome siempre a luchar por conseguir siempre lo que quiero y que por más difíciles que sean las circunstancias, nunca hay que darse por vencido, y lo más importante, por ser quien me motivó a comenzar esta carrera.

Mi hermano: Joan Pablo Gudiel, por ser la persona que con sus locuras me da alegrías en mis momentos difíciles, por ser una de las más grandes motivaciones para siempre ser mejor, ya que, considero ser su ejemplo a seguir y en quien él se fija para ser una mejor persona.

Mi novia: Karina Ronquillo, por ser mi mayor apoyo durante más de cuatro años de la carrera, por ser quien siempre ha escuchado mis problemas, sufrimientos, y quien, a pesar de la distancia, siempre encontró la manera de darme fuerza, brindándome su confianza y amor incondicional, elementos importantes para que pudiera concluir esta meta, te amo mi amor.

Mi tío Mynor: Por ser mi apoyo desde que soy un niño, por ser quien me brindó un hogar durante mi práctica hospitalaria, por estar siempre pendiente de mí y por ser una fuente de bendiciones para mi vida y la de mi familia.

Mi tía Lidu: Por ser como mi segunda madre, quien siempre me ha brindado su confianza y amor, por ser quien siempre ha apoyado incondicionalmente a mi familia, especialmente a mi madre durante los momentos más difíciles.

Mi primo Juan Carlos: Por ser mi mano derecha en el inicio de esta aventura, con quien llegamos a un lugar nuevo y desconocido siendo unos niños, pero juntos pudimos apoyarnos de la mejor manera.

Demás tíos y primos: A todos en general, de una u otra manera encontraron la forma de apoyarme y motivarme siempre. Tía Lesbia, usted es una guerrera, y tú Valentina, un abrazo hasta el cielo angelito.

Mis abuelitos: Anibal y Juan Carlos, quienes hoy pueden verme desde el cielo, pero mientras estuvieron aquí me demostraron el verdadero valor del trabajo, ellos pudieron sacar adelante a sus grandes familias y es el mayor ejemplo que me pudieron dar.

Mis abuelitas: Yoli y Albi, con quienes aún tengo la dicha de compartir, unas verdaderas mujeres guerreras que siempre me han abierto las puertas de su hogar y sobre todo de su corazón, brindándome un cariño incondicional.

Mis amigos Víctor, Roberto y Maynor: Por ser quienes han estado junto a mí desde segundo año, no solo como compañeros, sino también como amigos, amigos en quienes he confiado siempre, con quienes hemos pasado momentos difíciles, pero sobre todo momentos felices, gracias por ser parte importante de mi crecimiento profesional. Maynor, sos un guerrero.

Mis amigas Fernanda y Gabriela: Por ser mis primeras amigas universitarias, quienes me brindaron su apoyo cuando llegué como un niño tímido sin conocer nada ni nadie, por ser con quienes tuve la dicha de convivir desde primer año de carrera hasta el último, por ser quienes más entienden mi humor.

Demás amigos y compañeros: Hamileth, Diana Laura, Meches, Axel, Kerim, Suriano, Gerardo, Juan, Fernando, Cesia, Erick, Brandon, Alejandra, Manuel, eso por mencionar algunos, ya que tuve la dicha de formar muchos amigos y compañeros durante mi carrera, sin duda alguna todos son personas únicas y auténticas, con quienes compartimos, sufrimos, disfrutamos, pero, sobre todo, con quienes pudimos llegar al final de esta larga carrera.

Mi asesor: Dr. Pineda, por orientarme y corregirme para que este trabajo fuera posible, por además de ser mi asesor, ser un excelente amigo y profesor, brindándome sus amplios conocimientos y motivándome a ser cada día mejor, sin duda como profesional de salud es un ejemplo a seguir.

Padrino y Madrinas de graduación: Dr. Pineda, Dra. Chávez y Dra. Mazariegos, por ser mis maestros dentro de la práctica hospitalaria, quienes algunas veces tuvieron que llamarme la atención, lo que ahora agradezco, ya que gracias a eso pude crecer como estudiante, gracias por no solamente ser docentes y profesionales excelentes, sino también por convertirse en amigos, personas en quienes puedo confiar. Que honor que puedan ser mis padrinos.

Internos: Ericka, Lucy, Wendy, Carlo, Andy, Juliana, por mencionar algunos, sin duda ustedes fueron quienes me llevaron de la mano y me apoyaron en mis primeros días dentro de un hospital.

Externos y amigos: Axel, Cristian, Sergio Espina, Sergio Ramos, Alejandro, Rocío, Faby, Alma, Olivia, Yamileth, Arantxa, por mencionar algunos, gracias por la oportunidad de poder apoyarlos como su superior y sobre todo por respetarme siempre, sin duda alguna más allá de la relación académica, pudimos establecer una amistad especial.

Catedráticos y doctores: Licda. Canjura, Dr. Marroquín, Ing. Emerio, Ing. Sosa, Lic. Patzán, Dr. Somoza, Dra. Molina, Dra. Durán, Dra. Judith Paiz, Dra. Paz, Dr. Chitay, Dra. Icaza, Dr. Marin, Dr. Mérida, Dra. Asencio que descansa en paz, Dr. Rodríguez, Dr. Romero, Dr. Barrios, Dr. Farrington, Dra. Astrid Paiz, Dr. Cashaj, Dra. Elvira de León, Dra. Monroy, Dra. Archila, Dra. Sánchez, Dra. Sindy Franco, Dra. Mayra Franco, Dra. Muñoz, Dra. Hellington, Dr. Mateo, gracias a todos por su confianza y apoyo, por ser un ejemplo para mí, y sobre todo por brindarme sus conocimientos.

Luis Jairo André Gudiel López

TAMIZAJE METABÓLICO NEONATAL: DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

Jairo A. Gudiel¹, Dr. Roberto C. Pineda², M.Sc. Ronaldo A. Retana³, Ph.D. Rory R. Vides⁴, M.Sc. Carlos Arriola⁴, M.Sc. Christian E. Sosa⁴, Dr. Edvin Mazariegos Albanés⁴.
Universidad de San Carlos de Guatemala, Centro Universitario de Oriente, CUNORI,
finca el Zapotillo, zona 5 Chiquimula, tel. 78730300 ext. 1027.

RESUMEN

Introducción: El tamizaje neonatal metabólico es una prueba de laboratorio que debe realizarse a todo neonato para identificar a aquellos que están en riesgo de padecer desórdenes metabólicos serios que son tratables, pero que no son visibles al momento de su nacimiento. **Objetivo:** Describir el tamizaje metabólico neonatal básico como método de diagnóstico temprano de los errores innatos del metabolismo. **Material y métodos:** Para el desarrollo de la monografía se realizó una revisión bibliográfica basada en fuentes primarias y secundarias. **Conclusión:** El tamizaje neonatal metabólico busca descubrir y tratar oportunamente enfermedades graves e irreversibles que no se pueden detectar al nacimiento, ni siquiera con una revisión médica muy cuidadosa. Estas enfermedades son conocidas como errores innatos del metabolismo, las cuales son enfermedades monogénicas, de herencia autosómica recesiva en su mayoría. La alteración en un gen produce un defecto enzimático, que conduce a las alteraciones bioquímicas características y a un fenotipo desadaptativo. Los principales errores innatos del metabolismo que detecta el tamizaje neonatal básico son: hipotiroidismo congénito, fibrosis quística, fenilcetonuria, galactosemia e hiperplasia adrenal congénita.

Palabras clave: tamizaje metabólico neonatal, errores innatos del metabolismo

¹ Investigador

² Asesor de tesis

³ Coordinador de la Carrera de Médico y Cirujano, CUNORI

⁴ Revisores de tesis

NEONATAL METABOLIC SCREENING: EARLY DIAGNOSIS OF INNATE ERRORS OF METABOLISM

Jairo A. Gudiel¹, Dr. Roberto C. Pineda², M.Sc. Ronaldo A. Retana³, Ph.D. Rory R. Vides⁴, M.Sc. Carlos Arriola⁴, M.Sc. Christian E. Sosa⁴, Dr. Edvin Mazariegos Albanés⁴.
University of San Carlos of Guatemala, Eastern University Center, CUNORI, El Zapotillo farm, zone 5, Chiquimula, tel. 78730300 ext. 1027.

ABSTRACT

Introduction: Neonatal metabolic screening is a laboratory test that must be carried out on all newborns to identify those who are at risk of developing serious metabolic disorders that are treatable, but are not visible at birth. **Objective:** To describe basic neonatal metabolic screening as an early diagnosis method of inborn errors of metabolism. **Material and methods:** For the development of the monograph, a bibliographic review was carried out, based on primary and secondary sources. **Conclusion:** Neonatal metabolic screening seeks to timely discover and treat serious and irreversible diseases that cannot be detected at birth, even with a very careful medical review. These diseases are known as inborn errors of metabolism, which are monogenic diseases, mostly autosomal recessive. The alteration in a gene produces an enzymatic defect, which leads to the characteristic biochemical alterations and a maladaptive phenotype. The main inborn errors of metabolism detected by basic neonatal screening are: congenital hypothyroidism, cystic fibrosis, phenylketonuria, galactosemia, and congenital adrenal hyperplasia.

Key words: neonatal metabolic screening, inborn errors of metabolism

¹ Researcher

² Thesis Advisor

³ Medical and surgeon career coordinator, CUNORI

⁴ Thesis Reviewers

ÍNDICE

Contenido.....	Página
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	i
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. JUSTIFICACIÓN.....	2
III. OBJETIVOS	3
IV. CONTENIDO.....	4
Capítulo 1.....	4
Tamizaje Neonatal.....	4
1.1 Definición.....	4
1.2 Generalidades.....	4
1.3 Hallazgos y estudios realizados.....	5
1.4 Procedimiento.....	8
1.5 Seguimiento del resultado.....	11
1.6 Tamizaje neonatal en Guatemala.....	11
Capítulo 2.....	14
Errores innatos del metabolismo.....	14
2.1 Definición.....	14
2.2 Aspectos clínicos y examen físico.....	15
2.3 Clasificación de los principales errores innatos del metabolismo.....	16
a) Hipotiroidismo congénito primario.....	16
b) Fibrosis quística.....	18
c) Galactosemia.....	20
d) Fenilcetonuria.....	21
e) Hiperplasia adrenal congénita.....	23
V. CONCLUSIONES.....	24
VI. RECOMENDACIONES.....	26
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27
VIII. ANEXOS.....	34

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

CAIMI:	Centro de Atención Integral Materno Infantil
EIM:	Errores innatos del metabolismo
FQ:	Fibrosis quística
HC:	Hipotiroidismo congénito
HPLC:	Cromatografía de líquidos de alta resolución
IRT:	Tripsinógeno Inmunorreactivo
INVEGEM:	Instituto para la Investigación Científica y la Educación Acerca de las Enfermedades Genéticas y Metabólicas Humanas
MS/MS:	Espectrometría de masas en tándem
NBS:	Detección de gotas de sangre del recién nacido
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OPS:	Organización Panamericana de la Salud
PAH:	Fenilalanina hidroxilasa hepática
PHE:	Niveles séricos de fenilalanina
PKU:	Fenilcetonuria
Tyr:	Tirosinas séricas
UCIN:	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
RUSP:	Panel de Detección Uniforme Recomendado

I. INTRODUCCIÓN

Los errores innatos del metabolismo (EIM) se consideran un problema poco conocido dentro de la salud. Constituye una baja prevalencia de afectación en los recién nacidos, con una incidencia de 1/500 a 1/2,500 en recién nacidos vivos. Sin embargo, los avances en la medicina permiten aportar a la población una mejor calidad de vida, realizando el tamizaje neonatal como método para el diagnóstico oportuno de los recién nacidos, sobre si padecerán o no enfermedades metabólicas (Chávez, Bravata y Sierra 2018).

El tamizaje metabólico neonatal tiene como objetivo detectar la enfermedad oportunamente para poder iniciar el tratamiento de manera inmediata y así evitar daños irreversibles e incluso evitar la muerte del neonato (INVEGEM 2014).

Esta revisión describe el tamizaje neonatal, incluyendo el procedimiento para toma de muestra y las principales enfermedades que detecta, entre las cuales se mencionan: hipotiroidismo congénito, fibrosis quística, fenilcetonuria, galactosemia e hiperplasia adrenal congénita.

En Guatemala, el Instituto para la Investigación Científica y la Educación Acerca de las Enfermedades Genéticas y Metabólicas Humanas -INVEGEM-, es el encargado de recibir las muestras para tamizaje neonatal, procesarlas y enviar los resultados a los hospitales nacionales que refieren sus muestras para análisis, siendo actualmente catorce hospitales.

La gran parte de estas enfermedades no siempre se manifiestan durante la etapa neonatal, también se pueden manifestar en la edad pediátrica o incluso hasta en la adolescencia, con síntomas y signos similares a otras patologías, por ello es importante reconocerlas a tiempo, esto con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes, y así disminuir secuelas como la desnutrición o el retardo mental.

II. JUSTIFICACIÓN

El tamizaje metabólico neonatal es una prueba de laboratorio que se debería realizar a todo recién nacido para identificar errores innatos del metabolismo que la mayoría de las veces no son visibles desde el nacimiento, presentándose sintomatología durante la edad pediátrica o incluso en la adolescencia.

Este trabajo es de suma importancia debido a la falta de información que se tiene respecto al tema dentro de la región, por lo que este estudio pretendió contribuir a un mejor conocimiento respecto al tema, con el fin de conocer acerca del tamizaje metabólico neonatal y así saber identificar factores de riesgo para poder implementar las medidas necesarias para reducción y prevención de enfermedades metabólicas y secuelas a largo plazo.

En Guatemala, el tamizaje metabólico neonatal se realiza en varios centros hospitalarios, pero es un tema poco conocido dentro de nuestra región. Es realizado en catorce hospitales del país, mientras el número restante de los cuarenta y tres hospitales no cuenta con este procedimiento. Esta investigación recopiló información de fuentes bibliográficas profesionales extranjeras y de nuestro país, y busca promover la realización del tamizaje metabólico neonatal con mayor amplitud.

La información obtenida incrementará la importancia para el personal de salud que participa en el abordaje de esta problemática; Así también, se proporcionará información y educación a la población en general sobre la importancia de realizar el tamizaje metabólico neonatal a todos los recién nacidos.

III. OBJETIVOS

Objetivo general

- Describir el tamizaje metabólico neonatal básico como método de diagnóstico temprano de los errores innatos del metabolismo (EIM).

Objetivos específicos

- Describir los errores innatos del metabolismo y cuáles son los principales que detecta el tamizaje metabólico neonatal básico.
- Conocer las manifestaciones clínicas más frecuentes de los errores innatos del metabolismo.
- Identificar el tipo de tratamiento establecido para cada uno de los principales errores innatos del metabolismo.
- Determinar los errores innatos del metabolismo más frecuentes en Guatemala.

IV. CONTENIDO

Capítulo 1

Tamizaje Neonatal

1.1 Definición:

Es una prueba de laboratorio que debe realizarse a todo neonato para identificar a aquellos que están en riesgo de padecer desórdenes metabólicos serios que son tratables, pero que no son visibles al momento de su nacimiento (INVEGEM 2014).

Su objetivo principal es descubrir y tratar oportunamente enfermedades graves e irreversibles que no se pueden detectar al nacimiento, ni siquiera con una revisión médica muy cuidadosa (INVEGEM 2014).

El tamizaje neonatal busca detectar trastornos que amenazan la vida o la salud a largo plazo antes de que se vuelvan sintomáticos. Estas condiciones incluyen errores innatos del metabolismo, trastornos endocrinos, hemoglobinopatías, inmunodeficiencia, fibrosis quística y defectos congénitos críticos del corazón (Carrasco 2019).

1.2 Generalidades:

En los Estados Unidos, todos los 50 estados, el distrito de Columbia, Puerto Rico, las Islas Vírgenes y Guam, proporcionan el tamizaje universal de los aproximadamente cuatro millones de niños que nacen cada año. El tamizaje neonatal se opera a nivel estatal e integra políticas de detección, seguimiento, diagnóstico, tratamiento de la enfermedad identificada y el seguimiento de los resultados. Para la mayoría de condiciones incluidas en el tamizaje neonatal, la toma de muestras y pruebas de laboratorio también están centralizados a nivel estatal (Trigo *et al.* 2014).

Para minimizar la variabilidad entre los estados, el secretario de salud y servicios humanos de Estados Unidos ha establecido “Panel de Detección Uniforme Recomendado” (RUSP, por sus siglas en inglés), que es una lista de condiciones que todos los programas de tamizaje neonatal deben incluir. Algunas de las condiciones incluidas en este panel para el tamizaje neonatal avanzado son (Trigo *et al.* 2014):

- Hipotiroidismo congénito
- Hiperplasia suprarrenal congénita
- Hemoglobiopatías, incluyendo la enfermedad de células falciformes y la enfermedad de células en forma de hoz
- Cardiopatía congénita crítica
- Fibrosis quística
- Galactosemia
- La pérdida de audición
- Inmunodeficiencias combinadas
- Fenilcetonuria (PKU)
- Enfermedad de orina de “jarabe de maple”
- Enfermedad de Pompe
- Mucopolisacáridos tipo 1
- Atrofia muscular espinal
- Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X

Así también, existe el tamizaje neonatal básico, siendo este el que se realiza actualmente en Guatemala, diagnosticando los siguientes errores innatos del metabolismo (INVEGEM 2014):

- Hipotiroidismo congénito
- Fibrosis Quística
- Fenilcetonuria
- Galactosemia
- Hiperplasia adrenal congénita

1.3 Hallazgos y estudios realizados:

En el año 2016, la revista del Reino Unido “The Lancet Respiratory Medicine” publicó una revisión médica que llevó por nombre “El cribado neonatal para la fibrosis quística” en donde se evaluó el método de detección por Tripsinógeno Inmunorreactivo (IRT) y la detección de gotas de sangre del recién nacido (NBS), ambos métodos utilizados como

tamizaje neonatal para la detección de fibrosis quística; en este estudio se concluyó que ambos son adecuados para la detección de fibrosis quística y no hay una diferencia significativa en cuanto a sensibilidad y especificidad, sin embargo, la detección de gotas de sangre del recién nacido (NBS) es el método que genera mejores resultados en cuanto a costo-beneficio, siendo un resultado más económico y por ende el más utilizado a nivel mundial en la actualidad (Castellani *et al.* 2016).

En México, Moreno (2014), para obtener el diploma de posgrado de la especialidad de pediatría en la Universidad Autónoma de México en los meses de junio del 2009 a septiembre del 2013 estudió la “Sensibilidad y especificidad del tamiz neonatal por inmunofluorometría en sospecha de hipotiroidismo congénito del Hospital Materno Infantil ISSEMyM”, en el cual demostró que la sensibilidad del tamiz para hipotiroidismo congénito fue de 85%, especificidad de 50%, un valor predictivo positivo de 95% y un valor predictivo negativo de 22%.

El Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes en México, publicó un estudio en el año 2018 que se nombró “Tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito, análisis de la evidencia actual y propuesta de tamizaje para la población mexicana”; el objetivo de este estudio fue crear una propuesta de tamizaje para hipotiroidismo congénito en base a la evidencia actual disponible. Se concluyó que no existe un consenso internacional sobre los puntos de corte de TSH y T4 ideales en recién nacidos a término y recién nacidos pre-término, por lo que en base a la evidencia analizada, se propone la toma simultánea de TSH y T4 entre el segundo y quinto día de vida solo en los RN a término, mientras que en los prematuros debe realizar solo la toma de TSH, reservando la toma simultánea de TSH y T4 para la segunda muestra realizada después de los 14 días de vida con la finalidad de disminuir el número de falsos positivos ocasionados por la hipotiroxinemia transitoria del prematuro (Flores *et al.* 2018).

El estudio “Comparación de dos métodos cuantitativos para determinación de fenilcetonuria en neonatos en el Hospital General San Juan de Dios” realizado en septiembre 2008, Del Olmo (2018) como trabajo de tesis de la Universidad de San Carlos de Guatemala, de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, con el objetivo de comparar la prueba de Guthrie como metodología estándar, versus el método DELFIA;

para ello utilizaron diez muestras positivas y siete muestras negativas de sangre de recién nacidos provenientes del laboratorio de tamizaje neonatal del Hospital Nacional de Niños de Costa Rica; se determinó que dos de las diez muestras positivas por la prueba de Guthrie dieron resultados más bajos al analizarlas por el método DELFIA. La diferencia entre los resultados de las medias obtenidas fue estadísticamente significativa, lo que demostró que el método DELFIA no es equivalente a la prueba de Guthrie, por lo tanto, concluyeron que no existe ningún tipo de equivalencia entre ambos métodos, por lo que no era conveniente implementar el método en el Hospital General San Juan de Dios (Del Olmo 2008).

Morales (2010) en su trabajo de tesis “Errores innatos del metabolismo”, en octubre 2010, realizó una caracterización clínica y epidemiológica de pacientes menores de 15 años, con prueba positiva en papel filtro para déficit de galactocinasa, galactosa-1-fosfato uridiltransferasa, acilcarnitinas, 17-hidroxiprogesterona y aminoacidopatías; atendidos en las Obras Sociales del Santo Hermano Pedro durante los meses de marzo a septiembre 2010, con una población de 30 pacientes quienes presentaban clínica sugestiva de error innato del metabolismo, a quienes se les realizó pruebas de tamizaje neonatal; dichas pruebas fueron procesadas en el Instituto de Investigación Genética, Hospital de Niños en Suiza con apoyo y coordinación del Dr. Gabriel Silva, obteniendo como resultado que en los pacientes neurológicos menores de 15 años, el 55% presentó aminoacidopatías.

Así también, en un estudio denominado “Cribado neonatal básico de hipotiroidismo congénito, hiperplasia adrenal congénita, fenilcetonuria, fibrosis quística y galactosemia”, realizado como trabajo de tesis por un grupo de estudiantes de la Universidad de San Carlos de Guatemala, de la Facultad de Ciencias Médicas, en septiembre 2016; en el cual se determinó la incidencia de hipotiroidismo congénito, hiperplasia adrenal congénita, fenilcetonuria, fibrosis quística y galactosemia detectados por cribado en neonatos sanos de dos a treinta días de vida, se atendieron 401 neonatos en Centros de Atención Integral Materno Infantil (CAIMI), centros de salud y comadronas en los departamentos de Escuintla, Santa Rosa, Jutiapa, Alta Verapaz y Quetzaltenango, con los siguientes resultados: la incidencia de errores innatos del metabolismo y endocrinológicos detectados por cribado neonatal básico fue de 18 casos positivos,

distribuidos así: fibrosis quística 2.5% (diez casos), fenilcetonuria 1% (cuatro casos), hipotiroidismo congénito 0.5% (dos casos), galactosemia e hiperplasia adrenal congénita con 0.25% respectivamente (cada una con un caso); las características del individuo positivo para errores innatos del metabolismo y endocrinológicos fueron: ser de sexo femenino, originario de Alta Verapaz, sin distinción de grupo cultural y antecedentes familiares de importancia (Sarceño *et al.* 2017).

En Guatemala, el Dr. Gabriel Silva, citado por Morales (2010), genetista, realizó un estudio durante los años 2002 al 2010 en los departamentos de Sacatepéquez, Ciudad Capital y Quetzaltenango, en donde el 21% de los pacientes fue detectado con algún error innato del metabolismo, encontrándose en el primer lugar de frecuencia anomalías en las acilcarnitinas; segundo lugar, anomalías del ciclo de la urea; tercer lugar, acidemias orgánicas; y por último, defectos en los aminoácidos.

Finalmente, un estudio realizado por estudiantes de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, en los meses de marzo del 2014 a marzo del 2017 y mayo a julio del 2017, que llevó por nombre “Errores innatos del metabolismo en los hijos de madres adolescentes”, en el cual se revisó una muestra de 868 registros clínicos seleccionados aleatoriamente, demostró dos casos positivos, uno para hiperplasia adrenal congénita y el otro para hipotiroidismo congénito. Este estudio concluyó que con los únicos dos casos positivos detectados no es posible determinar la asociación entre ser madre adolescente y tener un hijo con error innato del metabolismo (Sarceño *et al.* 2017).

1.4 Procedimiento:

Robert Guthrie textualmente expresó: “*Me di cuenta que una manera simple de recolectar las gotas de sangre total en el papel filtro era puncionar el talón de los niños y depositar las gotas salientes en el papel filtro*”, por lo tanto, desde un inicio las muestras obtenidas del talón, han sido preferidas por encima de cualquier otro sitio anatómico (Vela *et al.* 2012).

Se recomienda que las muestras capilares se tomen preferiblemente en las áreas laterales de la superficie plantar del talón y así evitar lesiones del calcáneo, nunca se

deben de realizar las punciones en la punta de los dedos ya que se pueden lesionar las falanges y producir gangrena (Monteagudo *et al.* 2017).

En un estudio realizado por Blumenfeld concluyó que (Monteagudo, Tapiador y Herrera 2017):

1. La punción debe hacerse en la porción más lateral de la superficie plantar del talón.
2. No debe de exceder de 2.4 mm de profundidad.
3. No debe hacerse en la curvatura posterior del talón.
4. No hacerse en sitios previamente puncionados para evitar infecciones.

Para realizar la punción, se trazan dos líneas imaginarias, que van desde la mitad del primer dedo hacia el talón y la otra, desde el pliegue interdigital del cuarto y quinto dedo hacia el talón. Las zonas marcadas con puntos en los bordes laterales del talón, señalan las áreas adecuadas y correctas para la realización de la punción (Monteagudo *et al.* 2017).

Así también, existe el ABC de la toma de sangre, el cual consiste en (Vela *et al.* 2012):

- Tener todos los insumos lo más accesible posible: la tarjeta de papel filtro debidamente identificada, lancetas, alcohol, algodón, guantes y bandas adhesivas.
- Identificar el área correcta a puncionar de acuerdo a las recomendaciones de Blumenfeld.
- Inmovilizar el pie de forma que se apoyen los dedos en el tobillo del bebe.
- Asepsia y antisepsia con alcohol en el área de punción, no utilizar antiséptico yodado.
- Utilizar preferiblemente lanceta automática o en su defecto manual, teniendo cuidado de no exprimir el área vecina ya que puede producir hemólisis.
- Poner en contacto la superficie de la tarjeta de papel filtro con la gota de sangre y que se impregne por completo el círculo hasta la cara posterior, teniendo el cuidado que la piel no toque la tarjeta, así repetir el procedimiento hasta completar todos los círculos.

- Al completar la toma de gotas de sangre, se levanta el pie del bebé por arriba del nivel del corazón y se presiona el área de punción con algodón limpio y colocar la bandita.
- Dejar secar el papel filtro y no tocar con los dedos los círculos con las gotas de sangre, generalmente las muestras se secan en dos o tres horas.
- Cuando la muestra está totalmente seca, se introduce en un sobre para su envío al laboratorio correspondiente.

El momento adecuado para tomar la muestra varía según el área de hospitalización o la condición médica del paciente, por ello, se divide de la siguiente manera:

- Guardería Normal:

Para los recién nacidos sanos entregados en los centros de parto y cuidados en la guardería normal, la muestra del punto de sangre se recogerá durante la hospitalización cuando se dio a luz o lo más cerca posible del alta hospitalaria como sea posible. Esta sincronización permite la máxima acumulación de compuestos anormales en la sangre del bebé y la mejor oportunidad de obtener un resultado positivo si la enfermedad está presente. Las muestras de sangre se obtienen por punción del talón de los recién nacidos. La sangre se recoge en papel filtro proporcionado para este propósito, llenando completamente los círculos designados. Las muestras se envían a un laboratorio central para su análisis (Clark *et al.* 2014).

- Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN):

Los programas de detección para recién nacidos han individualizado recomendaciones con respecto a la selección (por ejemplo, hora y número de estudios) de los recién nacidos prematuros o enfermos atendidos en las unidades de cuidados intensivos neonatales. El retraso en la detección de estos niños los coloca en alto riesgo de desarrollar condiciones identificables que pueden ser susceptibles de tratamiento. Sin embargo, esto debe ser equilibrado con el aumento del riesgo de resultados falsos positivos en los bebés prematuros y enfermos, en particular para el tamizaje que incluye pruebas de aminoácidos y perfiles de ácidos y acilcarnitina (Clark *et al.* 2014).

En un informe, la tasa de falsos positivos para los aminoácidos fue mayor en los recién nacidos prematuros que recibieron nutrición parenteral. Aunque los autores del estudio sugieren que la omisión de la nutrición parenteral durante tres horas antes de obtener la muestra de sangre para el tamizaje neonatal reduciría la tasa de resultados falsos-positivos, esto puede no ser práctico en la UCIN (Tim-Aroon *et al.* 2015).

1.5 Seguimiento del resultado:

- Resultado positivo o tamizaje equívoco:

Los resultados positivos de análisis de recién nacidos deben tener una prueba de confirmación lo más rápido posible. El pediatra o médico de atención primaria es responsable de asegurar que el tamizaje neonatal se ha completado y que todos los resultados positivos tengan seguimiento hasta que se confirme o se excluya el diagnóstico (OPS/OMS 2015).

- Resultado negativo:

Un resultado negativo no descarta un trastorno incluso si el tamizaje se realiza adecuadamente. Los resultados falsos negativos son más probables en los niños nacidos prematuramente, en los que recibieron transfusiones de sangre o terapia de diálisis, o en los que se pusieron a prueba demasiado pronto (menos de 24 horas de edad) (OPS/OMS 2015).

1.6 Tamizaje neonatal en Guatemala:

En Guatemala, algunas instituciones realizan el tamizaje metabólico neonatal. El Laboratorio Clínico del Hospital General San Juan de Dios, en el año 1991 inicia el tamizaje neonatal para hipotiroidismo congénito a nivel nacional, sin embargo, deja de funcionar en abril de 2005. En agosto del año 2005 reinicia el tamizaje neonatal, detectando cuatro enfermedades: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, hiperplasia adrenal congénita y galactosemia. Su cobertura actual es solamente a los neonatos que nacen dentro del nosocomio o referidos de otra institución de salud (Duarte *et al.* 2011).

El Laboratorio de Medicina Nuclear del Hospital Roosevelt, en agosto del 2004 implementa el Programa de Tamizaje Neonatal para la detección de hipotiroidismo congénito en neonatos nacidos en dicho hospital y los referidos a este centro hospitalario (Duarte *et al.* 2011).

El Hospital Roosevelt inicia con muestras del talón, alcanzando una cobertura del 70% de neonatos tamizados dentro de dicho nosocomio. En octubre del 2004 se inicia la toma de muestras del cordón umbilical en el área de labor y parto, con ello se aumenta tanto el porcentaje de cobertura como de muestras aceptadas (Duarte *et al.* 2011).

Así también, el Hospital Nacional Pedro de Betancourt inicia con la clínica de tamizaje neonatal dentro de las instalaciones del hospital desde el año 2014, en donde detectan hipotiroidismo congénito, fibrosis quística, hiperplasia adrenal congénita, galactosemia y fenilcetonuria (Sarceño *et al.* 2017).

Por otro lado, desde el año 2010 existe INVEGEM (Instituto para la Investigación Científica y la Educación Acerca de las Enfermedades Genéticas y Metabólicas Humanas), institución concebida para la atención de las personas y familias afectadas por enfermedades hereditarias de origen genético de mayor prevalencia en la población guatemalteca y centroamericana, así como para cooperar en la formación del recurso humano en el área de salud (INVEGEM 2017).

En el año 2017, INVEGEM atendió a 5,393 pacientes, realizando 20,600 pruebas de tamizaje neonatal. De los 5,393 pacientes tamizados, para cinco se obtuvo un resultado positivo (tres para hipotiroidismo congénito, uno para fibrosis quística y uno para hiperplasia suprarrenal congénita) (INVEGEM 2017).

INVEGEM ha realizado distintas publicaciones a nivel internacional, una en el año 2015 y la otra en 2017, en conjunto presentaban una muestra de 13,132 pacientes tamizados, encontrando una frecuencia de casos para hipotiroidismo congénito de 1/2,921 pacientes; hiperplasia suprarrenal congénita con 1/1,993; galactosemia con 1/8,781; y fibrosis quística con 1/8,716 (INVEGEM 2017).

Actualmente, en Guatemala, INVEGEM recibe muestras de hospitales de varios departamentos del país: Sacatepéquez, Jalapa, Escuintla, Retalhuleu, Quiché,

Totonicapán, Huehuetenango, El Progreso, Jutiapa, Zacapa y Ciudad de Guatemala (Asociación de Salud Integral –ASI-, Hospital General San Juan de Dios, Hospital Roosevelt y Hospital Materno Infantil Juan Pablo II) (INVEGEM 2017).

Capítulo 2

Errores innatos del metabolismo

2.1 Definición:

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son enfermedades monogénicas, de herencia autosómica recesiva en su mayoría. La alteración en un gen produce un defecto enzimático, que conduce a las alteraciones bioquímicas características y a un fenotipo desadaptativo. Hoy se reconocen condiciones dentro del grupo de los EIM donde puede fallar un transportador o modificadores post transcripcionales de la expresión génica, dejando atrás la creencia de que la falla de un gen produce el defecto de una enzima y esta a su vez un solo fenotipo clínico (Cabello y Giugliani 2015).

En pacientes con desórdenes bioquímicos, se ha establecido que la presentación clínica de estas alteraciones se da bajo tres mecanismos generales (Uribe 2012):

- Ausencia del producto final de una ruta metabólica.
- Acumulación del producto previo a la alteración en la vía, el producto puede ejercer un efecto tóxico.
- Utilización de vías alternas, con la formación de productos intermedios en cantidades nocivas para el organismo.

Las características clínicas de los EIM de presentación aguda son secundarias al efecto de toxicidad por acumulación del sustrato, déficit del producto o por compromiso funcional de moléculas complejas. Sin embargo, muchas de ellas pueden ser inespecíficas clínicamente durante la edad neonatal, de tal modo que la historia del embarazo y los antecedentes familiares como abortos espontáneos, muerte súbita en un hermano, inmunodeficiencias, fallas en el crecimiento, malformaciones o consanguinidad de los padres, son factores de alarma para sospechar un EIM (Mora y Suárez 2017).

Los neonatos a término, con antropometría adecuada para la edad gestacional, parto sin complicaciones y adaptación neonatal adecuada, que presentan súbitamente deterioro del estado general, en quienes se hayan descartado otras causas que expliquen el deterioro, como por ejemplo infección del sistema nervioso central, sepsis o pobre

succión secundaria a alteraciones neurológicas no metabólicas, tienen indicación para realizar estudios de EIM (Mora y Suárez 2017).

2.2 Aspectos clínicos y examen físico:

Se distinguen clásicamente cuatro formas de presentación clínica:

a) Síntomas agudos en el período neonatal:

Habitualmente síntomas inespecíficos iniciales como rechazo de la alimentación, vómitos explosivos, apneas (centrales) o episodios que aparentemente ponen en peligro la vida, compromiso de conciencia (desde el letargo y somnolencia pudiendo llegar al coma profundo), convulsiones, compromiso hemodinámico y muerte. Se pueden presentar también con edema cerebral y hemorragia intracraneana (Cabello y Giugliani 2015).

b) Síntomas agudos y recurrentes de inicio más tardío:

Pueden presentarse después del período de recién nacido en relación a cambios nutricionales o la presencia de infecciones, o bien, aparecer en adolescentes o adultos jóvenes en relación a ingesta excesiva de proteínas, menarquia, cirugías o cualquier otro evento que produzca un estrés metabólico importante. Cada episodio puede derivar en mejoría espontánea o en una muerte inexplicada. Durante el período entre las crisis el paciente parece normal clínico y bioquímicamente (Cabello y Giugliani 2015).

Frente al niño que presenta compromiso de conciencia se debe descartar un error innato del metabolismo, así como ante los diagnósticos de encefalitis, jaqueca o intoxicación, especialmente cuando el paciente presenta cetoacidosis, hiperamonemia o acidosis láctica. Estos síntomas se pueden acompañar de un amplio espectro de signos hepáticos, digestivos, neurológicos o psiquiátricos (Cabello y Giugliani 2015).

c) Síntomas crónicos y progresivos:

Muchas veces inadvertidos por años, se podrá encontrar síntomas gastrointestinales (anorexia, vómitos y retardo del crecimiento) y neurológicos (retardo del desarrollo

psicomotor, convulsiones trastornos motores y cognitivos), como los de presentación más habitual (Cabello y Giugliani 2015).

d) Síntomas específicos y permanentes característicos de los EIM:

Hallazgos tales como miocardiopatía dilatada o hipertrófica, hepatoesplenomegalia, alteraciones del cristalino o dismorfias pueden orientar a EIM específicos. Se debe hacer notar que, gracias al avance en el conocimiento de los espectros de manifestación clínica, hoy sabemos que estas condiciones se pueden presentar de forma prenatal, como es el caso de la relación entre el síndrome de HELLP (un cuadro obstétrico que afecta a la madre caracterizado por: hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas), la presencia de un defecto de beta oxidación de ácidos grasos en el niño en gestación, o la presencia de convulsiones intra útero en el déficit de piridoxina, relatadas por las madres cuando observan las convulsiones que aparecen precozmente en las primeras horas de vida. Así también, pacientes con el mismo defecto enzimático, incluso la misma mutación, pueden presentar formas clásicas de una enfermedad o no manifestar ningún síntoma (Cabello y Giugliani 2015).

2.3 Clasificación de los principales errores innatos del metabolismo:

Como se mencionó anteriormente, el tamizaje neonatal básico detecta 5 enfermedades principales, las cuales son:

a) Hipotiroidismo congénito primario:

El Hipotiroidismo congénito (HC) es la deficiencia de hormonas tiroideas presentes al nacimiento. El HC es una causa de retraso mental prevenible. Por lo general no presenta signos o síntomas marcados en el momento del nacimiento, pero el pronóstico neurológico depende del inicio oportuno y correcto del tratamiento. De ahí la importancia del diagnóstico temprano mediante el tamiz neonatal (Castilla 2015).

La principal causa del HC es la deficiencia de yodo. En las regiones con suficiencia de yodo, la mayoría de los casos son esporádicos. De estos, a su vez, la mayoría son por

disgenesia tiroidea, es decir, alteraciones en la morfogénesis de la tiroides (Castilla 2015).

Los síntomas clínicos son inespecíficos, progresan en relación directa con el tiempo transcurrido y la intensidad del hipotiroidismo. En el primer mes de vida, etapa en la que debe iniciarse el tratamiento, solamente un 5% de los niños serían diagnosticables clínicamente. Es por ello, que debe realizarse el cribado neonatal en los niños menores de un mes de vida (Rodríguez *et al.* 2019).

La fontanela posterior amplia (diámetro mayor a 0.5cm) es uno de los hallazgos más frecuentes. Otros datos que se presentan si no se inicia un tratamiento oportuno son: macroglosia, edema, llanto ronco, facies tosca, hernia umbilical, hipotonía, piel moteada, hipotermia, letargia, ictericia prolongada (más de dos semanas), bradicardia, dificultad para alimentarse y estreñimiento (Castilla 2015).

El tratamiento debe iniciarse con levotiroxina tan pronto como sea posible e idealmente antes de las dos semanas de vida, o bien inmediatamente después de la confirmación diagnóstica en lactantes detectados en una segunda prueba de tamizaje. Para los casos transitorios, el tratamiento debe mantenerse durante toda la vida con una dosis inicial recomendada en los neonatos a término diagnosticados, de 10 a 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. Se recomienda la evaluación continua y periódica del desarrollo físico, psiconeuromotor y de rendimiento preescolar y escolar en los niños bajo tratamiento, además de las determinaciones de niveles séricos de TSH y T4 libre o T4 total (Ministerio de Salud Pública del Ecuador 2015).

El control clínico debe incluir: seguimiento longitudinal completo del desarrollo físico (antropometría, velocidad de crecimiento, perímetro cefálico, cierre temprano de suturas craneales), evaluación del desarrollo psiconeuromotor, y posible necesidad de referencia a especialistas en endocrinología, psicología, neurología, audiolgía, oftalmología, foniatría, ortopedia, nutrición y genética (Ministerio de Salud Pública del Ecuador 2015).

b) Fibrosis quística:

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética grave con patrón de herencia autosómica recesiva más frecuente en la población de origen caucásico, con una incidencia de 1 de cada 1,800-25,000 recién nacidos vivos, dependiendo de la región y/o etnia de origen. Los resultados obtenidos de los estudios epidemiológicos y de detección precoz neonatal demuestran gran variabilidad en la incidencia de FQ entre diferentes países y razas (Ruiz 2016).

La fibrosis quística se produce por mutaciones en el gen *CFTR* que codifica una proteína anómala que regula el transporte de iones en las células epiteliales. Este transporte anormal de iones ocasiona un espesamiento de las secreciones, lo que da lugar a la aparición de manifestaciones clínicas, fundamentalmente a nivel respiratorio y digestivo (Ruiz 2016).

Las mutaciones se dividen en seis clases dependiendo del mecanismo a través del cual afectan a la producción de proteína *CFTR* o a su funcionalidad (Ruiz 2016):

- Clase I: defecto de síntesis.
- Clase II: defecto de procesamiento y tráfico intracelular.
- Clase III: defecto de activación y regulación.
- Clase IV: defecto de conductancia.
- Clase V: reducción de la cantidad.
- Clase VI: renovación acelerada.

En las últimas décadas, la FQ ha pasado de ser una enfermedad infantil, con afectación digestivo-nutricional y respiratoria, a ser una enfermedad de adultos, compleja y multisistémica. Tras la instauración de los programas de cribado neonatal, estamos asistiendo a un gran cambio en las características clínicas de los niños diagnosticados de FQ, en los que no existen signos evidentes de enfermedad, produciendo un cambio sustancial en la forma de actuación de todos los grupos relacionados con la enfermedad (Ruiz 2016).

De todas formas, a pesar de la instauración del cribado neonatal, continúa siendo fundamental conocer las manifestaciones respiratorias de la FQ para realizar una prevención y tratamiento adecuados, con el fin de enlentecer su progresión y su ineludible deterioro.

Esta enfermedad condiciona graves problemas físicos y psicosociales que alteran la calidad de vida de los enfermos, de sus familiares y de todo su entorno social. Debido a la complejidad de la enfermedad, se aconseja que los pacientes sean tratados en unidades especializadas con equipos multidisciplinares, pues esta circunstancia ha mejorado la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes (Ruiz 2016).

El espectro clínico de la enfermedad pulmonar es extremadamente amplio y abarca desde lactantes asintomáticos, diagnosticados mediante cribado neonatal o por síntomas clínicos extrapulmonares (gastrointestinales, deshidratación), a niños mayores e incluso adultos con síntomas respiratorios crónicos de larga evolución y enfermedad pulmonar avanzada. Algunos pacientes pueden debutar en los primeros meses de vida con síntomas respiratorios precoces, a menudo, en forma de bronquiolitis de tórpida evolución (Ruiz 2016).

Actualmente, en la mayoría de países desarrollados, el diagnóstico se realiza en recién nacidos mediante cribado neonatal. La prueba del sudor continúa siendo hoy la herramienta fundamental para la confirmación del diagnóstico (Ruiz 2016).

En cuanto al tratamiento de la FQ, se basa en tres pilares fundamentales: la nutrición, la rehabilitación respiratoria y el tratamiento de la infección-inflamación respiratoria (Ruiz 2016).

Otras terapéuticas adyuvantes son los broncodilatadores, la terapia antiinflamatoria (ibuprofeno, corticoides en algunos casos) y las soluciones salinas hipertónicas. El trasplante pulmonar es la última opción terapéutica en los pacientes con enfermedad pulmonar crónica que es incompatible con la supervivencia a pesar de haber recibido un tratamiento médico intensivo (Escobar *et al.* 2010).

Por último, los antibióticos son uno de los pilares básicos del tratamiento. Permiten reducir el número de gérmenes patógenos que producen la infección y que desencadenan la respuesta inflamatoria en el tracto respiratorio. El tratamiento antimicrobiano rara vez logra erradicar los gérmenes patógenos, por lo que el objetivo terapéutico ha de ser controlar, más que curar la infección (Escobar *et al.* 2010).

c) Galactosemia:

La galactosemia clásica es una enfermedad autosómica recesiva perteneciente al grupo de las galactosemias, caracterizada por un defecto en el metabolismo de la galactosa, secundario a una mutación de la enzima *GALT*, conllevando a la acumulación de metabolitos tóxicos que genera daño en múltiples órganos (Roa *et al.* 2017).

Si la galactosemia no se trata de forma precoz y adecuada puede provocar lesiones en el hígado, insuficiencia renal, afectación del sistema nervioso central, retraso en el crecimiento, cataratas, entre otras. Las consecuencias de esta enfermedad pueden llegar a ser mortales. La galactosemia es una enfermedad que reúne criterios para ser incluida en los programas de cribado neonatal (López 2015).

Las manifestaciones clínicas aparecen inmediatamente luego del nacimiento después del inicio del consumo de leche y se caracterizan por un rechazo a la vía oral, cuadros de diarrea, vómito, que finalmente conllevan a un retraso del crecimiento. Dichas manifestaciones se acompañan de hepatotoxicidad, cuadros de sepsis, enfermedad tubular renal, alteraciones neurológicas, cognitivas y cataratas, agravando la presentación clínica (Roa *et al.* 2017).

La detección de galactosuria nos da una aproximación diagnóstica, sin embargo, esta no se relaciona específicamente con una alteración metabólica, dado que la galactosuria puede ser episódica y presentar falsos negativos, de ahí que la valoración directa de la galactosa-1 fosfato uridintransferasa eritrocitaria, sea la prueba confirmatoria (Roa *et al.* 2017).

El manejo de la enfermedad inicia con una contraindicación absoluta de la lactancia materna, inicio de una dieta a base de soja y abstinencia de por vida de galactosa y

lactosa. Se recomienda la monitorización de estos pacientes cuatro veces al año en donde se incluya también una monitorización ósea (Roa *et al.* 2017).

El tratamiento debe instaurarse antes del primer mes de vida y mantenerse de por vida o como mínimo hasta que se haya alcanzado un desarrollo físico y neurológico adecuado. El pronóstico de la galactosemia transitoria es casi siempre favorable pero los pacientes deben seguirse al menos durante un año, para vigilar la posible aparición de complicaciones hepáticas que ocurren en aproximadamente 6% de los casos (López 2015).

d) Fenilcetonuria:

La fenilcetonuria (PKU) es un error innato del metabolismo causado por una falta o un defecto en la enzima fenilalanina hidroxilasa hepática (PAH), la cual es responsable de convertir la fenilalanina en tirosina; cuando los niveles de fenilalanina (PHE) aumentan demasiado, esta proteína puede lesionar el sistema nervioso, causar retraso mental grave y complicaciones neuropsiquiátricas. Esta patología involucra en su atención aspectos nutricionales, clínicos, dietéticos, económicos, sociales y legales, los cuales pueden interferir en el tratamiento y respuesta a este. La fenilcetonuria es una enfermedad de origen genético, progresiva, cuyo patrón de herencia es autosómico recesivo (Ministerio de Salud Pública, Ecuador 2013).

Si no es tratada, la fenilcetonuria tiene consecuencias graves como retraso global del desarrollo y discapacidad intelectual, acompañados por síntomas adicionales como eczema eritematoso, piel y cabello claros, convulsiones, rasgos autistas y comportamiento agresivo, así como diversos síntomas psiquiátricos a medida que el paciente crece. Estas alteraciones se pueden prevenir cuando las personas afectadas se descubren en forma temprana mediante el tamiz neonatal y reciben tratamiento oportuno (Belmont *et al.* 2012).

La fenilcetonuria es más frecuente en todas las poblaciones blancas y relativamente menos frecuente en judíos, chinos y negros. La incidencia es de alrededor de 1/10,000 nacimientos entre los individuos de raza blanca (Demczko 2018).

El diagnóstico bioquímico presintomático consiste en identificar a los pacientes mediante la cuantificación sanguínea de PAH de todos los recién nacidos aparentemente sanos. En los programas de tamiz neonatal para PKU, los valores de corte para distinguir entre sanos y enfermos varían dependiendo del método analítico empleado; el criterio más unificado es un valor de PAH $\geq 2\text{mg/dl}$ ($\geq 120\text{mmol/L}$); por lo tanto, todo neonato cuya PAH se encuentre en dicho valor, debe considerarse como caso probable de PKU y debe someterse a estudios que descarten la enfermedad (Belmont *et al.* 2012).

La confirmación del caso se realiza con la determinación de PAH y tirosinas séricas (Tyr) mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS), cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) o ambos estudios. Si los niveles de PAH son $\geq 120\text{mmol/L}$, la concentración sérica de tirosina es normal o $< 118\text{mmol/L}$ y la relación de PAH/Tyr es ≥ 2 , se confirma el diagnóstico (Belmont *et al.* 2012).

El tratamiento para la fenilcetonuria consiste en una dieta restrictiva en aquellos alimentos ricos en fenilalanina, entre los que encuentran los alimentos con altos contenidos en proteínas de origen animal, como carne, pollo, pescado, leche, huevos, queso y otros productos lácteos. También tendrá que limitar el uso de legumbres, frutas secas y productos que contentan ciertas harinas. La aprobación de Kuvan para el tratamiento de fenilcetonuria se basa en la administración oral de sapropterina, la cual puede eliminar por completo la necesidad terapéutica dietética en aquellos pacientes con trastorno de la síntesis de bipterina H4, o permitir una modesta relajación de la dieta en estos pacientes (MFMER 2018).

Otro abordaje prometedor del tratamiento de fenilcetonuria se basa en el aumento de los niveles de aminoácidos neutros de gran tamaño, ya que pueden resultar beneficiosos a través de la reducción de los niveles hemáticos y cerebrales de fenilalanina en pacientes afectados con fenilcetonuria. Los nuevos tratamientos para la fenilcetonuria contribuyen sin lugar a dudas al desarrollo de nuevas medicaciones para una gran diversidad de otras enfermedades metabólicas (MFMER 2018).

e) **Hiperplasia adrenal congénita:**

La hiperplasia adrenal congénita es un conjunto de anomalías con herencia autosómica recesiva por el déficit de una de las cinco enzimas necesarias para la síntesis de cortisol en la corteza adrenal. La causa más frecuente es la deficiencia de 21 hidroxilasa, que explica más del 95% de los casos, causa un defecto grave de cortisol y aldosterona. La presentación es heterogénea y depende de cuán afectada está la función enzimática y el sexo del paciente (Latorre *et al.* 2016).

En función del déficit enzimático se conocen siete formas clínicas de hiperplasia adrenal congénita. Los estudios clínicos y genéticos han demostrado la existencia de formas graves y moderadas en función del grado de afectación enzimática. En las formas graves o clásicas, el déficit es completo e inician sus manifestaciones en la época fetal; en las formas moderadas o no clásicas, la sintomatología secundaria al hiperandrogenismo aparece en la infancia y adolescencia e incluso pueden pasar desapercibidas hasta la edad adulta (Latorre *et al.* 2016).

El gen responsable del déficit de 21 hidroxilasa se denomina *CYP21A2*, se localiza en el brazo corto del cromosoma 6p21.3, en la región III del sistema antígeno leucocitario humano. Todas las formas clínicas están asociadas a una anomalía en el gen *CYP21A2*, por lo que todos los pacientes deberían tener un diagnóstico genético, además del diagnóstico hormonal y clínicas. El diagnóstico clásico de 21 hidroxilasa se puede detectar por el cribado neonatal. Los enfermos son frecuentemente heterocigotos compuestos o dobles heterocigotos, tienen diferentes mutaciones génicas en cada alelo, una del padre y otra de la madre (Latorre *et al.* 2016).

Todos los pacientes con déficit clásico de 21 hidroxilasa, así como los sintomáticos de las formas no clásicas, deben ser tratados con glucocorticoides para suprimir el exceso de secreción de hormona estimulante de la corticotropina y adenocorticotropina, y así reducir el exceso de esteroides sexuales de origen adrenal. Además, estos pacientes deben ser tratados con mineralocorticoides por la pérdida salina y apoyo psicológico para disminuir estrés (Latorre *et al.* 2016).

V. CONCLUSIONES

1. El tamizaje metabólico neonatal, es una prueba diagnóstica que debería realizarse a todo neonato para identificar la presencia de errores innatos del metabolismo (EIM) que no son visibles al momento del nacimiento, y tratarlos de manera inmediata.
2. Los EIM son enfermedades monogénicas de herencia autosómica recesiva que se caracterizan por la alteración de un gen que produce un defecto enzimático; en Guatemala, el tamizaje neonatal básico que se realiza en colaboración con INVEGEM detecta 5 enfermedades metabólicas: hipotiroidismo congénito, fibrosis quística, fenilcetonuria, galactosemia e hiperplasia adrenal congénita.
3. Los EIM no siempre se manifiestan clínicamente durante el período neonatal, también se pueden manifestar en la edad pediátrica o incluso hasta en la adolescencia; por ello, las manifestaciones clínicas se clasifican como: agudas en el período neonatal, agudas y recurrentes de inicio más tardío, crónicas y progresivas, manifestaciones clínicas específicas y permanentes.
4. El tratamiento de los EIM deben iniciarse de manera inmediata para evitar daños irreversibles e incluso la muerte, es independiente para cada EIM: hipotiroidismo congénito tratado con levotiroxina 10 a 15 ug/kg/día; fibrosis quística con nutrición, tratamiento de la infección-inflamación respiratoria y rehabilitación; galactosemia con contraindicación absoluta de la lactancia materna, inicio de una dieta a base de soja y abstinencia de por vida de galactosa y lactosa; fenilcetonuria con restricción de alimentos ricos en fenilalanina, limitar el consumo de legumbres y frutas secas, administración oral de sapropterina y aumentar los niveles de aminoácidos neutros de gran tamaño e hiperplasia adrenal congénita tratada con glucocorticoides y mineralocorticoides.
5. En Guatemala, de 13,132 pacientes tamizados hasta el año 2017, los errores innatos del metabolismo con mayor frecuencia según INVEGEM son:

hipotiroidismo congénito con 1/2,921 pacientes; hiperplasia adrenal congénita con 1/1,993; galactosemia con 1/8,781 y fibrosis quística con 1/8,716.

VI. RECOMENDACIONES

1. Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, promover la creación de estudios de investigación enfocados en la detección de errores innatos del metabolismo, para determinar la prevalencia de enfermedades a nivel nacional.
2. Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia social, brindar las herramientas adecuadas a los servicios de salud nacional para un seguimiento eficaz de aquellos pacientes con diagnóstico de algún error innato del metabolismo, con el fin de disminuir las secuelas neurológicas, mejorar el pronóstico y la calidad de vida.
3. Dar a conocer por medio de las Jefaturas de Área, la existencia del tamizaje metabólico neonatal para promover su realización en los hospitales de segundo y tercer nivel.
4. Realizar y garantizar la accesibilidad al tamizaje metabólico neonatal a todo paciente recién nacido, con el fin de detectar errores innatos del metabolismo de manera temprana, y así poder iniciar tratamiento de manera oportuna y evitar daños irreversibles en el paciente o incluso la muerte.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Belmont Martínez, L; Fernández Lainez, C; Ibarra González, I; Guillén López, S; Monroy Santoyo, S; Vela Amieva, M. 2012. Evaluación bioquímica de la fenilcetonuria (PKU): del diagnóstico al tratamiento (en línea). *Revista Acta Pediátrica de México* 33(6):296-300. Consultado 14 abr 2020. Disponible en <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2012/apm126g.pdf>
- Cabello, JF; Giugliani, R. 2015. Errores innatos del metabolismo (en línea). *Revista Médica Clínica Las Condes* 26(4):483-486. Consultado 20 mar. 2020. Disponible en <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864015000966>
- Carrasco, L. 2019. Tamizaje neonatal detecta a tiempo enfermedades metabólicas (en línea, sitio web). Santo Domingo, República Dominicana, *Listin Diario*. Consultado 15 abr 2020. Disponible en <https://listindiario.com/la-vida/2019/09/09/581702/tamizaje-neonatal-detecta-a-tiempo-enfermedades-metabolicas>
- Castellani, C; Massie, J; Sontag, M; Southern, KW. 2016. Newbornscreening for cystic fibrosis (en línea). *The Lancet Respiratory Medicine* 4(8):653-661. Consultado 05 feb. 2020. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27053341>
- Castilla Peón, MF. 2015. Hipotiroidismo congénito (en línea). *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* 72(2):140-148. Consultado 20 mar. 2020. Disponible en <https://www.elsevier.es/es-revista-boletin-medico-del-hospital-infantil-401-pdf-S166511461500060X>

- Chávez-Ocaña, S; Bravata-Alcántara, JC; Sierra-Martínez, M. 2018. Errores innatos del metabolismo, una mirada a un tópico poco valorado (en línea). *Revista del Hospital Juárez de México* 85(3):159-167.
- Clark, RH; Kelleher, AS; Chace, DH; Spitzer, AR. 2014. Gestational age and age at sampling influence metabolic profiles in premature infants (en línea). *Revista Pediatrics* 134(1):e37-e46. Consultado 19 mar. 2020. Disponible en <https://pediatrics.aappublications.org/content/134/1/e37?download=true>
- Del Olmo Miranda, AI. 2008. Comparación de dos métodos cuantitativos para determinación de fenilcetonuria en neonatos en el Hospital General San Juan de Dios (en línea). Tesis Lic. Guatemala, USAC, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. 54 p. Consultado 02 feb. 2020. Disponible en http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2714.pdf
- Demczko, M. 2018. Fenilcetonuria (PKU) (en línea, sitio web). Nueva Jersey, Manual MSD. Consultado 15 abr. 2020. Disponible en <https://www.msmanuals.com/es/professional/pediatr%C3%ADa/trastornos-hereditarios-del-metabolismo/fenilcetonuria-pku>
- Duarte Acuña, AS; Velásquez Picot, DI; Coronado Herrera, CM; Soto García, CV. 2011. Evaluación del funcionamiento del área de tamizaje neonatal del Hospital General San Juan de Dios durante el año 2005 al 2009 (en línea). Tesis Lic. Guatemala, USAC, Facultad de Ciencias Médicas. 209 p. Consultado 14 may. 2020. Disponible en <https://biblioteca-farmacia.usac.edu.gt/Tesis/QB1000.pdf>
- Escobar Castro, H., Sojo Aguirre, A., Gil Ortega, D., & Nadal Ortega, J. M. (2010). Capítulo 9 Fibrosis quística. Protocolo Diagnóstico y Terapéutico de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica. 77–84. Consultado 09 feb. 2020. Disponible en <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/fquistica.pdf>

Flores Robles, CM; Coronado Zarco, IA; Ortega González, C; Arreola Ramírez, G; Reyes Muñoz, E. 2018. Tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito, análisis de la evidencia actual y propuesta de tamizaje para la población mexicana (en línea). Revista Perinatología y Reproducción Humana 32(Issue 1):43-52. Consultado 09 feb. 2020. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187533718300396>

INVEGEM (Instituto de Investigación Genética). 2014. Tamizaje neonatal (en línea, sitio web). Sacatepéquez, Guatemala, INVEGEM. Consultado 08 feb. 2020. Disponible en <https://www.invegem.org/tamizaje-neonatal/>

INVEGEM (Instituto de Investigación Genética). 2017. Memoria de labores 2017 (en línea). Sacatepéquez, Guatemala, INVEGEM. Consultado 08 may. 2020. Disponible en <https://www.invegem.org/transparencia/10.05.03-Memoria-de-Labores-2017.pdf>

Latorre, S; Garzón, C; Manosalva, G; Merchán, S; Jacomussi, L; Maldonado, S. 2016. Hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa: un reto diagnóstico y terapéutico (en línea). Revista Repertorio de Medicina y Cirugía 25(2):79-88. Consultado 21 mar. 2020. Disponible en <https://www.elsevier.es/es-revista-repertorio-medicina-cirugia-263-pdf-S012173721630029>

López Galera, RM. 2015. Galactosemia (en línea, curso). Barcelona, España, Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Consultado 20 mar. 2020. Disponible en <http://www.seqc.es/download/tema/6/2971/3778230/306382/cms/tema-10.galactosemia.pdf/>

MFMER (Mayo Foundation for Medical Education and Research). 2018. Fenilcetonuria (en línea, sitio web). Rochester, Minnesota, Mayo Clinic. Consultado 21 mar. 2020. Disponible en <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/phenylketonuria/diagnosis-treatment/drc-20376308>

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. 2015. Hipotiroidismo congénito: guía práctica clínica (en línea). Quito, Ecuador, Dirección Nacional de Normatización/MSP. 56 p. Consultado 14 abr 2020. Disponible en <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2016/09/Hipotiroidismo-cong%C3%A9nito.pdf>

Ministerio de Salud Pública, Ecuador. 2013. Diagnóstico y tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria (en línea). Quito, Ecuador. 63 p. Consultado 21 mar. 2020. Disponible en <http://instituciones.msp.gob.ec/documentos/Guias/fenilcetonuria.pdf>

Monteagudo García, A; Tapiador Aceñero, MT; Herrera del Campo, M. 2017. Prueba de talón con técnica de Blumenfeld y punción con lanceta de seguridad (en línea, sitio web). España, Enfermería de Ciudad Real. Consultado 15 abr 2020. Disponible en https://www.enfermeriadeciudadreal.com/articulo_imprimir.asp?idarticulo=588&accion=

Mora Barreto, L; Suárez Obando, F. 2017. Aproximación diagnóstica de los errores innatos del metabolismo en la unidad de cuidado intensivo neonatal: acidosis metabólica, hiperamonemia e hipoglicemia (en línea). Revista Biosalud 16(2):83-95. Consultado 14 abr 2020. Disponible en http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1657-95502017000200083&lng=en&nrm=iso&tlng=es

Morales López, VL. 2010. Errores innatos del metabolismo: caracterización clínica y epidemiológica de pacientes menores de 15 años, con prueba positiva en papel filtro para déficit de galactocinasa, galactosa 1-fosfato-uridiltransferasa, acilcarnitinas, 17-hidroxipregesterona y aminoacidopatías, atendidos en las obras sociales del Santo Hermano Pedro (en línea). Tesis Lic. Guatemala, USAC, Facultad de Ciencias Médicas. 67 p. Consultado 06 feb. 2020. Disponible en http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8733.pdf

Moreno Mercado, M. 2014. Sensibilidad y especificidad del tamiz neonatal por inmunofluorometría en sospecha de hipotiroidismo congénito del hospital materno infantil ISSEMyM del 01 de junio 2009 al 30 de septiembre 2013 (en línea). Tesis M.Sc. Toluca, México, Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Medicina. 40 p. Consultado 04 feb. 2020. Disponible en <http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/14784/416740.pdf?sequence=2&isAllowed=y>

OPS (Organización Panamericana de la Salud), OMS (Organización Mundial de la Salud). 2015. Guía para el manejo integral del recién nacido grave, Guatemala, 2014 (en línea). Guatemala, OPS/OMS. 583 p. Consultado 20 mar. 2020. Disponible en https://www.paho.org/gut/index.php?option=com_docman&view=download&alias=773-guia-para-el-manejo-integral-del-recien-nacido-grave&category_slug=boletines-en-web&Itemid=518

Roa, LA; Rosas, F; Uribe Díaz, S; Uribe Ardila, A. 2017. Galactosemia clásica, deficiencia de Galactosa-1P-Uridintransferasa (en línea). Revista Semilleros 11(1):77-86. Consultado 20 mar. 2020. Disponible en https://www.researchgate.net/publication/322633055_Galactosemia_Clasica_deficiencia_de_Galactosa-1P-Uridintransferasa_Revision

Rodríguez Sánchez, A; Chueca Guindulain, MJ; Alija Merillas, M; Ares Segura, S; Moreno Navarro, JC; Rodríguez Arnao, MD. 2019. Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por cribado neonatal (en línea). Revista Anales de Pediatría 90(4):250.e1-250.e8. Consultado 14 abr 2020. Disponible en <https://www.analesdepediatria.org/es-diagnostico-seguimiento-pacientes-con-hipotiroidismo-articulo-S1695403318305253>

Ruiz de Valbuena Maiz, M. 2016. Fibrosis quística y sus manifestaciones respiratorias (en línea). Revista Pediatría Integral 10(2):119-127. Consultado 20 mar. 2020. Disponible en <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2016-03/fibrosis-quistica-manifestaciones-respiratorias/>

Sarceño Linares, JE; Barreno Mendoza, AR; Ramírez García, MJ; Vásquez García, LA. 2017. Errores innatos del metabolismo en los hijos de madres adolescentes: estudio descriptivo - retrospectivo de tamizaje metabólico neonatal para hipotiroidismo congénito, fibrosis quística, hiperplasia adrenal congénita, galactosemia y fenilcetonuria, realizado en el hospital nacional Pedro de Bethancourt de marzo 2014 a marzo 2017 (en línea). Tesis Lic. Guatemala, USAC, Facultad de Ciencias Médicas. 71 p. Consultado 05 feb. 2020. Disponible en http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_10611.pdf

Tim-Aroon, T; Harmon, HM; Nock, ML; Viswanathan, SK; McCandless, SE. 2015. Stopping parenteral nutrition for 3 hours reduces false positives in newborn screening (en línea). The Journal of Pediatrics 167(2):312-6. Consultado 20 mar. 2020. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26003996>

Trigo Madrid, M; Díaz Gallardo, J; Mar Aldana, R; Ruiz Ochoa, D; Moreno Garciano, C; Martínez Cruz, P; Herrera Pérez, LA; De la Torre García, O. 2014. Resultados del programa de tamiz neonatal ampliado y epidemiología perinatal en los servicios de sanidad de la Secretaría de Marina Armada de México (en línea). Revista Acta Pediátrica de México 35(6):448-458. Consultado 20 mar. 2020. Disponible en <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=54883>

Uribe Ardila, A. 2012. Breve reseña de errores innatos del metabolismo (en línea). Revista Semilleros 6(1):107-108. Consultado 15 abr 2020. Disponible en https://www.researchgate.net/publication/322929163_Breve_resena_de_Errores_Innatos_del_Metabolismo

Vela Amieva, M; Ibarra González, I; Fernández Lainez, C; Belmont Martínez, L. 2012. Fundamentos teórico-prácticos para la toma correcta de la muestra de sangre del talón para el tamiz neonatal (en línea). Revista Acta Pediátrica de México 33(6):273-278. Consultado 20 mar. 2020. Disponible en <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2012/apm126b.pdf>



VIII. ANEXOS

Chiquimula, 30 de mayo de 2020.

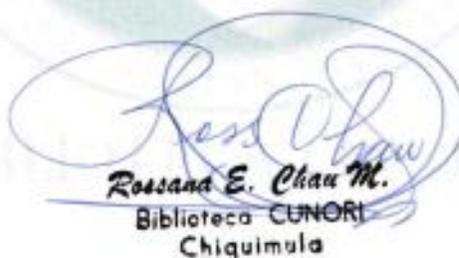
Dr. Carlos Arriola Monasterio
Vocal del Organismo Coordinador de los
Trabajos de Graduación de Medicina (OCTGM)
Centro Universitario de Oriente, CUNORI,
Chiquimula.

Doctor Arriola,

El motivo de la presente es para hacer de su conocimiento que he venido revisando el trabajo del estudiante LUIS JAIRO ANDRÉ GUDIÉL LÓPEZ, con carné universitario no. 201340862 de la carrera de Médico y Cirujano, con el trabajo de graduación titulado TAMIZAJE METABÓLICO NEONATAL: DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO, de forma virtual, con respecto a las bibliografías y forma de citación en el mismo; esto producto del contexto en el que estamos atravesando con la pandemia COVID-19, por lo que extendiendo la misma constancia de las revisiones y correcciones efectuadas.

Por lo anterior descrito al retornar a las actividades administrativas de le adjuntara la firma y el sello correspondiente en las Referencia Bibliográficas.

Atentamente,



Rossana E. Chau M.
Biblioteca CUNORI
Chiquimula

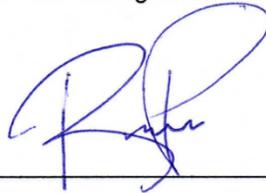
cc. Archivo.

Chiquimula, Chiquimula 15 de mayo de 2020

Presidente de OCTGM
Dr. Rory René Vides Alonzo
Centro Universitario de Oriente
Universidad de San Carlos de Guatemala

En atención a la designación efectuada por la comisión de Trabajos de Graduación para asesorar al Bachiller en Ciencias y Letras con Orientación en Computación, Luis Jairo André Gudiel López, carné 2013 40862 en el trabajo de graduación titulado **“TAMIZAJE METABÓLICO NEONATAL: DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO”** tengo el agrado de dirigirme a usted para informarle que he procedido a revisar y orientar al mencionando sustentante, sobre el contenido de la presente monografía.

En este sentido, el tema de desarrollo plantea describir a cerca de la utilización del tamizaje metabólico neonatal como método de diagnóstico temprano para los errores innatos del metabolismo, por lo que en mi opinión reúne los requisitos exigidos por las normas pertinentes, razón por la cual recomiendo su aprobación para proceder a la fase subsiguiente.



Dr. Roberto C. Pineda G.
MAESTRIA EN PEDIATRIA
COL. 15005

Dr. Roberto Carlos Pineda García

Médico y Cirujano

Maestro en Pediatría y Especialista en Enfermedades Infecciosas

Colegiado No. 15005